ane Medical Library

Aus der Universitäts-Frauenklinik der Charité
(Direktor: Prof. Dr. G. A. Wagner)

Der diagnostische Wert der Intradermoreaktion auf Gonorrhoe.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Martin Thomas
aus Berlin-Schöneberg.

Tag der Promotion: 20. 2. 1936

Druck von Gebrüder Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstr. 44.

644

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin
Dekan: Prof. Dr. Magnus.
Referent: Priv.-Doz. Dr. C. Kaufmann
Korreferent: Prof. Dr. G. A. Wagner.

Der diagnostische Wert der Intradermoreaktion auf Gonorrhoe.

Im Jahre 1908 stellte Irons bei der Behandlung gonorrhoischer Arthritiden mit Gonococcenvakzine eine entzündliche Haut-Reaktion an der Einstichstelle fest. Er führte nun mit der Vakzine Impfungen aus und beobachtete bei vielen Gonorrhoefällen an der Impfstelle ödematös gerötete Papeln. Bei Gesunden stellten sich fast nie nennenswerte Reaktionen ein. Irons glaubte, daß es sich hier wie bei der v. Pirquet'schen Reaktion mit Tuberkulin bei der Tuberkulose um eine allergische Reaktion handele. Er hielt die nach der Impfung mit Gonococcenvakzine auftretende Reaktionen für spezifisch und glaubte, sie diagnostisch verwerten zu können.

Seit dieser Angabe sind über die Hautallergie bei gonorrhoischen Erkrankungen eine große Zahl von Arbeiten veröffentlicht worden, von denen ich die wichtigsten anführen will.

Zuerst will ich eine Uebersicht darüber geben, inwieweit nach den bisher vorliegenden Untersuchungen aus dem Ausfall der Hautreaktion diagnostisch verwertbare Schlüsse gezogen werden dürfen.

Da die Urteile über diese Bewertung völlig auseinandergehen, werde ich die Arbeiten, die zu einem positiven Ergebnis gekommen sind, denen gegenüberstellen, in welchen eine diagnostische Verwertbarkeit abgelehnt wird.

1. Arbeiten, die eine diagnostische Verwertbarkeit der Hautreaktion angeben.

Bruck teilte 1909 29 Fälle mit, die er nach der v. Pirquet'schen Methode geimpft hatte. Von 10 Reaktionen an Gesunden fielen 8 negativ aus, von den 19 Gonorrhoikern reagierten 13 positiv. London fand bei seinen Untersuchungen in so zahlreichen Fällen eine Uebereinstimmung

zwischen positivem Gonorrhoebefund und Hautreaktion, daß er die Methode empfehlen zu können glaubte. R. Köhler gewann ebenfalls die Ueberzeugung von einer gewissen Spezifität der Kutanreaktion und maß ihr eine beschränkte diagnostische Bedeutung zu. Ueber brauchbare Ergebnisse berichten Finkelstein und Gerschun. Sie erzielten bei 24 Fällen chronischer Gonorrhoe 22 positive Ausfälle, bei 22 frischen Infektionen 9 positive Reaktionen, während von 38 Gesunden nur einer eine stärkere Rötung zeigte. Eising beobachtete bei 30 Gonorrhoikern fast stets positive Impfausfälle, während Gesunde zumeist negativ reagierten. Auch Decastro sah in der Impfung ein gutes diagnostisches Hilfsmittel. Fuchs impfte 208 Gonorrhoiker. Er erhielt bei ihnen 161 positive und 47 negative Ausfälle. Von 81 Kontrollfällen zeigten nur 4 eine unspezifisch positive Reaktion. Er glaubte, daß die Gonorrhoediagnose durch eine positive Kutanreaktion eine wesentliche Stütze erhalte. Peters stellte an 53 Gonorrhoikern die Reaktion an, 44 wiesen einen positiven Impfausfall auf, von 20 Gesunden reagierte nur einer positiv. Er hält die Reaktion bei Männern für diagnostisch brauchbar. Borü und Scherischorina stellten durch Impfungen an 250 Patienten die relative Genauigkeit und diagnostische Verwertbarkeit der Methode fest. Sie fanden bei 190 Gonorrhoikern 176 positive Ausfälle, bei 27 Gesunden keine und bei 29 anderweitig Kranken nur 4 unspezifisch positive Reaktionen. Tovaru hielt die Reaktion für streng spezifisch und differentialdiagnostisch für wertvoll. Herrold glaubte, die Impfung zur Erkennung latenter Infektionen und auch prognostisch heranziehen zu können. Zu demselben Ergebnis kamen auch Karyschewa und Velentei. H. Köhler hielt die Reaktion im Verein mit genauer klinischer Beurteilung für verwertbar. Rajka untersuchte 131 Gonorrhoekranke und sah bei 110 von ihnen einen positiven Impfausfall. 45 Kontrollfälle reagierten zumeist negativ. Für die Spezifität der Reaktion sprach auch noch eine bei einer komplizierten Gonorrhoe auftretende Herdreaktion. Ossipowa sah in der Reaktion ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel

und eine biologische Methode zur Feststellung der Genesung. Er beobachtete bei akuter Gonorrhoe stets, bei chronischer in 73,7 % der Fälle positive Reaktionen, während 20 Gesunde keinerlei Hautveränderungen zeigten. Ovcimikow und Sisov fanden bei 121 Gonorrhoikern 116 positive Ausfälle, bei 60 Gesunden 17 unspezifisch positive Reaktionen. Auf Grund dieser Ergebnisse glauben sie, die Methode empfehlen zu können. Pal sah die Hautreaktion ebenfalls für spezifisch an. Demonchy und Benoist glaubten zwar nicht an eine diagnostische Verwertbarkeit, hielten aber die Impfung für prognostisch beachtenswert. Neuer fand bei seinen Impfungen, daß sich die Ergebnisse fast vollkommen mit der Komplementbindungsreaktion (KBR) auf Gonorrhoe deckten. Er hielt die Methode für brauchbar. In der Stroth untersuchte 90 Patienten; von 41 unkomplizierten Gonorrhoefällen reagierten 14, von 14 komplizierten Fällen 10 positiv. Von 35 Kontrollimpfungen fielen 29 negativ aus. Dem Verfasser scheint die Spezifität der Reaktion erheblich zu sein. Engel und Grundmann stellten an 120 Patienten Hautreaktionsprüfungen an. Von 10 unkomplizierten Gonorrhoefällen zeigten 8 eine positive Reaktion. Bei 49 Patienten, die eine komplizierte gonorrhoische Erkrankung hatten, fiel die Impfung 40mal positiv aus, dagegen beobachteten sie bei 4 Kranken mit allgemeinen Komplikationen (Arthritis) nur bei einem eine positive Reaktion. Von 24 Patienten, die eine Gonorrhoe zum Teil vor vielen Jahren überstanden hatten, wiesen 21 einen positiven Impfausfall auf. Kontrolluntersuchungen stellten die beiden Autoren an 33 Patienten, die nie an Gonorrhoe erkrankt waren, an. Es reagierten von ihnen 5 positiv. Diese Untersucher stellten fest, daß die Hautreaktion einen höheren Prozentsatz Gonorrhoekranker als die KBR erfaßt und daß sie geeignet sei, die serologische Methode in mancher Hinsicht zu ergänzen. Für die Spezifität der Hautreaktion wurde von Engel und Grundmann noch eine Stütze erbracht: Sie erzielten bei 10 Untersuchungen 6mal einen positiven Ausfall des Prausnitz-Küstnerschen Uebertragungsversuches. Auch ein von ihnen

mitgeteilter Fall, bei dem eine 14 Tage nach der Hautreaktion vorgenommene spezifische Gonorrhoetherapie ein universelles Exanthem mit Freibleiben der Erstimpfstelle hervorrief, spricht für die Spezifität der Reaktion. Naémi fand bei zahlreichen akuten und chronischen Fällen immer brauchbare Resultate, und auch nach den Untersuchungen Bertrands und Scarpas stellt die Reaktion ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel dar.

Im Gegensatz zu den in den bisherigen Abschnitten abgehandelten Arbeiten stehen die folgenden, die zu einem ablehnenden Urteil über den diagnostischen Wert der Hautreaktion kommen.

2. Arbeiten, in welchen die diagnostische Verwertbarkeit der Hautreaktion abgelehnt wird.

Sommer konnte bei Impfungen an Gesunden keine Unterschiede gegenüber Gonorrhoikern feststellen. Er hielt deshalb die Reaktion für wertlos. Sakaguchi und Watabiki kamen zu ähnlichen Feststellungen. Gänzlich abgelehnt wurde die Reaktion von Dwitriew, Guggisberg, Schmitt, Reiterer, Lederer und Brandweiner. Auch die Versuche von Cherry und di Palma sprachen gegen jede Verwertbarkeit der Reaktion. Die Untersuchungen dieser Autoren schlugen vollkommen fehl, da starke Reaktionen sowohl bei Gesunden als auch bei Gonorrhoikern auftraten, und manchmal auch Gonorrhoiker negativ reagierten. Von ihnen wurden allerdings auch, um möglichst sicher Kontrollfälle zu bekommen, bei denen gonorrhoische Erkrankungen auszuschließen waren, Kinder im Alter von 1 Monat bis zu 6 Jahren geimpft, so daß ihre Ergebnisse wohl zum Teil auf die von ihnen angewandte Auswahl der Patienten zurückzuführen sind. Cook und Stafford lehnten die Impfung ab und hielten sie für unspezifisch, weil sie mit Meningococcenvakzine ungefähr dieselben Ergebnisse erzielten. Frassi, Mucci, Lanteri und Levine billigten ebenfalls der Impfung keinen diagnostischen Wert zu. Levine, Fink und Bykhovski, die Nachprüfungen der Herrold'schen Arbeiten vornahmen, konnten dessen Ergebnisse nicht bestätigen. Läpple erzielte mit Injektionen steriler Milch bei

Gonorrhoikern stärkere Reaktionen als bei Gesunden. Etwa die gleichen Ergebnisse erhielt er bei Verwendung von Gonococcenvakzine. Er sieht die Hautreaktion deshalb als unspezifisch an.

In Nachprüfungen, die von Löwy über die Neuer'schen Arbeiten angestellt wurden, wird ebenfalls der Impfung jeder diagnostische Wert abgesprochen. Strempell und Louis untersuchten 53 Patienten. Von 25 Kontrollimpfungen fielen 10 positiv aus, von 28 Gonorrhoekranken reagierten 24 positiv. Die Verfasser glaubten, daß eine gewisse Ueberempfindlichkeit nachweisbar sei, daß der Reaktion ein praktischer Wert jedoch nicht zukäme. Waldeyer, der die Arbeiten in der Stroths nachuntersuchte, lehnte die Methode ab, und konnte eine diagnostische Verwertbarkeit nicht bestätigen. Vohwinkel kam ebenfalls zu der Feststellung, daß der Hautreaktion keinerlei diagnostische Bedeutung zukomme. Er konnte weder die Ergebnisse Neuers noch Engels und Grundmanns bestätigen. Er erhielt selbst bei der Verimpfung von Gonococcenlebendvakzinen nicht verwertbare Reaktionen; Beziehungen zum klinischen Befund bestanden nicht. Auch Gesunde wiesen ganz verschiedenartige Impfausfälle auf. Er glaubt, daß es, wenn selbst die Impfergebnisse mit Lebendvakzinen nicht verwertbar seien, nie eine brauchbare Go-Cutireaktion geben könne, denn es handele sich bei den Impfungen mit Lebendvakzinen um dasselbe wie bei dem Koch'schen Elementarversuch mit lebenden Tuberkelbazillen, bei dem die allergischen Erscheinungen erheblich stärker wären als bei der v. Pirquet'schen Impfung mit Tuberkulin.

Die starken Widersprüche, die aus der Zusammenstellung der beiden bisherigen Abschnitte hervorgehen, sind sicher zum Teil auf die sehr verschiedenartigen Untersuchungsmethoden zurückzuführen.

3. Reaktionen.

Es wurden zum Nachweis der Allergie 1.) die Ophthalmoreaktion, 2.) die perkutane und 3.) die intradermale Reaktion verwendet.

1. Ophthalmoreaktion:

Ziemann gab die Ophthalmoreaktion an; er träufelte einen Tropfen Gonococcenvakzine in den Conjunktivalsack und sah bei 60 % der von ihm untersuchten gonorrhoischen Frauen eine leichte Bindehautreizung auftreten. Nachprüfungen von Sommer bestätigten dies Ergebnis nicht. Ganz allgemein wird die Ophthalmoreaktion abgelehnt, weil sich eine Allergie der Haut auch an weniger empfindlichen Stellen der Körperoberfläche nachweisen läßt.

2. Perkutan-Reaktion.

Häufiger wurde die perkutane Anwendung des Antigens gewählt. Es wurde meist die Technik der v. Pirquet'schen Tuberkulinreaktion benutzt (Cherry und di Palma, Benoist, Bruck, Irons, R. Köhler). Andere Autoren skarifizierten die Haut oberflächlich mit einem Skalpell und trugen auf diese Stellen die Vakzine auf (Neuer, Ornstein, Löwy, in der Stroht und Waldeyer).

3. Intradermo-Reaktion.

Am gebräuchlichsten ist die Intradermo-Reaktion, die von den meisten anderen Autoren angewandt wurde. Eine Anzahl von Untersuchern, die beide Methoden prüften, entschieden sich für die Intradermo-Reaktion (IDR), so Decastro, Eising, Hauser, H. Köhler und Benoist. Benoist hält die IDR für empfindlicher und unter Umständen für geeignet, durch Wechsel der Antigenkonzentrationen den Grad der Allergie festzustellen.

4. Art der Ablesung:

Die durch die interdermale Injektion hervorgerufenen Erscheinungen äußern sich in einer Sofortreaktion, die ihr Maximum nach ungefähr 30 Minuten erreicht und dann bald abklingt und in einer Spätreaktion. Außerdem sind noch Herd- und Allgemeinreaktionen beschrieben worden. Die Sofort-Reaktion wird von den meisten Untersuchern gänzlich abgelehnt, weil sie auch durch indifferente Mittel

hervorgerufen werden kann. Sie kommt als Folge der Epidermisabhebung und durch den Reiz des artfremden Serums zustande und zeigt bei starkem Ausfall nur eine gesteigerte Reaktionsfähigkeit an.

Die Spätreaktion tritt einige Stunden nach der Injektion auf. Nach Strempell und Louis erreicht sie nach 3–6 Stunden ihr Maximum und ist nach 24 Stunden fast ganz verschwunden. Die meisten Untersucher haben hierüber andere Beobachtungen gemacht; sie fassen die schon früh an der Injektionsstelle auftretende Rötung als Folge einer unspezifischen Proteinwirkung auf, die nach 24 Stunden meist abgeklungen ist, und beurteilen die Spätreaktion frühestens nach 24 Stunden. Buschke und Joseph fordern für eine positive Reaktion das Auftreten einer papulösen indurierten Bildung, die länger als 24 Stunden sichtbar bleibt. Nach Rajka erreicht eine positive Reaktion nach 24–48 Stunden ihr Maximum und bleibt mindestens 72 Stunden deutlich wahrnehmbar. H. Köhler bezeichnet die Impfungen, bei denen Infiltrate noch nach 24 Stunden bestanden, als positiv. Nach Fuchs ist nach 24 Stunden eine Verschiedenheit in der Reaktion zwischen Gesunden und Kranken vorhanden. Bei positiven Ausfällen bestand die Rötung noch nach 48 Stunden oder verstärkte sich sogar noch. Er las das Ergebnis nach 2 Tagen ab. Ebenso verwerten Engel und Grundmann wegen der primären Toxizität des Antigens und wegen des früheren Verschwindens der unspezifischen Rötung erst Befunde nach 36—48 Stunden.

Der positive Ausfall der Reaktion besteht in einer Rötung und Induration. Er ist nach den meisten Autoren das Zeichen für eine Allergie der Haut gegenüber dem Gonococcentoxin. Anders fassen Herrold und seine Nachuntersucher Karyschewa und Velentei die positive Reaktion auf. Sie fanden bei Gesunden fast in jedem Fall eine positive Reaktion, während Gonorrhoiker in einem hohen Prozentsatz negativ reagierten. Sie schließen daraus, daß die Impfung bei Gonorrhoe durch die Anwesenheit antitoxischer Körper in der Haut negativ ausfällt,

daß dagegen bei Gesunden, die nie erkrankt waren, wegen Fehlens der antitoxischen Substanz eine positive Reaktion entsprechend dem Schicktest bei Scharlach und dem Dicktest bei Diphterie auftritt.

5. Verwendete Antigene.

Als Antigene wurden zumeist Aufschwemmungen abgetöteter Gonococcen benutzt. Die besten Ergebnisse wurden mit polyvalenten Vakzinen erzielt. Häufig angewandt wurde das von Bruck angegebene Arthigon; so von Bruck, Brandweiner, H. Köhler, Hauser und Sommer. Andere Autoren verimpften selbst hergestellte Vakzine, die sie aus abgetöteten polyvalenten Gonococcenkulturen gewannen. Peters stellte die Vakzine zu seinen Untersuchungen auf die Art her, daß er Kranken mit gonorrhoea anterior acuta morgens vor dem Urinieren 0,5 % Carbolsäure in die Harnröhre einspritzte, dann die Flüssigkeit ablaufen ließ und sie nach 24 Stunden als Vakzin benutzte. Neuer stellte Untersuchungen mit seinem „Blenotest" an, einer Salbe, der eine eingeengte abgetötete polyvalente Ascitesbouillonkultur von Gonococcen zugesetzt war, und die er in die Haut einrieb. Einen anderen Weg ging Casper, der ein typenspezifisches bakterielles Antigen in 2 Substanzen zerlegte: in einem Eiweißkörper (Nukleoprotein), der unspezifische Reaktionen ergibt, und ein Kohlehydrat (Polysacharid), das die spezifische Toxinwirkung besitzt. Er sah mit diesem Antigen gute Erfolge, wenn die Infektion durch denselben Gonococcentyp hervorgerufen war, aus dem das Vakzin gewonnen war. Herrold benutzte das Berkefeldfiltrat einer Gonococcenkultur, ebenso Karyschewa und Velentei und Levine, Fink und Bykhovsky.

Ein ebenfalls bakterienfreies Antigen wurde in letzter Zeit angewendet. Es ist dies das 1931 von Wolffenstein und Pieper angegebene Gonococcenvakzin „Compligon". Seine Verwendung hat den Vorteil, daß es im Gegensatz zu Vakzinen mit abgetöteten Gonococcen keine Veränderung durch Altern zeigt und daß seine klinische Wirksamkeit, die nicht nach der Keimzahl, sondern nach

biologischen Testmethoden festgelegt ist, annähernd konstant ist. Auch scheint seine unspezifische Toxizität geringer im Vergleich zu anderen Antigenen zu sein. Zu diagnostischen Zwecken wurde es von Engel und Grundmann, in der Stroth, Waldeyer und Vohwinkel angewendet. Vohwinkel stellte außerdem noch Untersuchungen mit „Blenotest" und mit Auto- und Mischlebendvakzinen an.

Auch die Konzentration und Menge der verimpften Vakzine weist bei den einzelnen Untersuchern erhebliche Unterschiede auf. So gebrauchte H. Köhler Arthigon extra stark mit 3 10 Milliarden Keimen, R. Köhler Arthigon mit 20 Millionen Keimen. Trotz dieser Verschiedenheit in der Antigenkonzentration erzielten beide Autoren positive Ergebnisse.

6. Eigene Untersuchungen.

Ich habe selbst Hautreaktionsprüfungen mit dem Gonococcentoxin Compligon angestellt, nachdem die im Jahre 1933 erschienenen Mitteilungen von Engel und Grundmann einen Hinweis auf die diagnostische Verwertbarkeit dieses Vorgehens enthielten.

Sämtliche Untersuchungen wurden ambulant an Patientinnen der Universitäts-Frauenklinik der Charité durchgeführt.

Mit der IDR habe ich Untersuchungen an 56 Frauen angestellt. 11 Patientinnen hatten eine manifeste Gonorrhoe. Bei 13 Frauen war die Infektion geheilt und lag teilweise schon lange, zwischen 2 Monaten und 28 Jahren zurück. An 32 Patientinnen, die anderweitig erkrankt waren und angeblich nie eine Gonorrhoe hatten, habe ich die Impfung zur Kontrolle ausgeführt.

Bei jeder Patientin habe ich die Diagnose durch Abstriche, die in unklaren Fällen wiederholt wurden, und durch die KBR zu sichern gesucht. Äußer der Antigenquaddel habe ich stets eine Kontrollquaddel mit physiologischer Kochsalzlösung oder 0,5 % Carbolsäure gesetzt. Diese Kontrollimpfungen, sowie die von Engel und Grundmann, die auch noch mit der Compligon-Leerbouillon

ausgeführt wurden, wiesen in keinem Fall nennenswerte Rötungen auf.

a) Wahl der Antigenkonzentration.

Schwierig gestaltete sich die Wahl der Antigenkonzentration. Denn der Schwellenwert der Toxinmenge, die bei Gesunden noch keine Reaktionen erzeugt, läßt sich, wie besonders Buschke und Joseph betonen, nicht festlegen. Denn die Reaktivität der Haut schwankt nicht nur individuell außerordentlich stark, sondern auch noch zeitlich und an verschiedenen Körperstellen.

In einer ersten Versuchsreihe injizierte ich 0,1 ccm unverdünntes Compligon in die Streckseite des Oberschenkels. Hierauf traten auch in sämtlichen Kontrollfällen stärkere Rötungen auf. Mit derselben Dosis erhielt ich bei zwei gesunden Männern keine Reaktion, sodaß es möglich erscheint, daß die weibliche Haut empfindlicher ist. Zu derselben Feststellung kamen auch Fuchs und Peters, die bei Männern verwertbare Ergebnisse mit der IDR erzielten, während bei Frauen und Kindern die Resultate unbrauchbar waren, infolge leichter auftretender unspezifischer Reaktionen.

Ich verdünnte dann das Compligon zunächst zur Hälfte mit physiologischer Kochsalzlösung und benutzte die von Engel und Grundmann angegebene Dosierung von 0,05 ccm. Auch bei dieser Dosierung zeigten sich bei den Kontrollfällen noch immer eine hohe Zahl unspezifisch positiver Reaktionen (annähernd 50 %), sodaß ich noch weitere Versuche mit anderen Toxinverdünnungen machte. Als zu schwach erwies sich mir die Dosierung von 0,001 ccm Compligon, während bei der Injektion von 0,01 ccm die relativ besten Ergebnisse zu beobachten waren.

b) Ablesung des Reaktionsausfalls.

Abgelesen habe ich den Reaktionsausfall nach 24 und 48 Stunden. Die Beurteilung der Impfung nach 2 Tagen halte ich für besser, weil unspezifische Reaktionen sich dann schon stärker zurückgebildet haben. Die Entschei-

dung, ob positiver oder negativer Ausfall hat nicht nur nach der Rötung sondern auch nach der Induration zu erfolgen. Als positiv habe ich die Reaktionen bezeichnet, bei denen Rötungen mit Indurationen größer als 15 mm im Durchmesser waren, als 3fach positive Fälle, in denen Herdreaktionen auftraten. Dabei darf nicht verschwiegen werden, daß die Beurteilung des Impfausfalls stark subjektivem Ermessen unterworfen ist, worauf bereits Levine, Peters und Strempell und Louis hingewiesen haben.

c) Reaktionsausfälle bei sicherer Gonorrhoe.

Von den 11 Frauen, von denen 3 eine akute, die übrigen 8 eine chronische Gonorrhoe aufwiesen, zeigten 2 einen negativen Ausfall der IDR. Bei einem Fall, bei dem die IDR negativ war (s. Tab. Fall 17), handelte es sich um eine reine Schleimhauterkrankung; nur in der Urethra waren Gonococcen nachweisbar. Bei einem anderen Fall (47) bestand bereits seit 5 Monaten eine Cervixgonorrhoe, doch war es eine Woche vor Anstellung der IDR zu einer Ascension der Infektion und akuten spezifischen Adnexentzündung gekommen. Die übrigen 9 Frauen wiesen eindeutig positive Impfausfälle auf. In 2 Fällen stellten sich sogar Herdreaktionen ein.

d) Reaktionsausfälle bei abgelaufener Gonorrhoe.

Von den 13 Frauen, die früher eine Gonorrhoe durchgemacht hatten, bei denen aber zur Zeit der Untersuchung eine Gonorrhoe nicht mehr nachweisbar war, zeigten 6 einen positiven Ausfall der IDR. Bei 3 von diesen 6 Frauen, bei denen die Infektion schon 10 Jahre zurücklag, waren die Hautreaktionen sehr stark positiv.

e) Reaktionsausfälle bei Kontrollfällen.

Von insgesamt 32 Frauen, die nach ihren Angaben nie eine Gonorrhoe hatten, habe ich in 10 Fällen zum Teil sehr starke Hautreaktionen gesehen. Unter diesen positiv reagierenden Patientinnen finden sich eine ikterische

Frau mit Cholangiolitis (20) und eine Patientin (14), der vor 9 Monaten Uterus und Ovarien wegen Uterusmyoms und Ovarialzysten exstirpiert worden waren, und die jetzt unter erheblichen vasomotorischen Störungen litt. Beide wiesen stark positive Reaktionen auf. Positiv fiel die IDR weiterhin bei einer Patientin (24) aus, die einen starken Dermographismus hatte. Auch eine Frau mit einem schlecht kompensierten Herzfehler reagierte positiv (30). In den anderen 6 Fällen positiver IDR bei Nichtgonorrhoikern waren keine Besonderheiten vorhanden, die uns eine Erklärung für die unspezifisch positiven Ausfälle hätten geben können.

Die unspezifischen Reaktionen, die bei den Hautreaktionsprüfungen auftreten, werden von Buschke und Joseph durch eine Verbreiterung der Empfindlichkeitsbasis mit Uebergreifen auf andere Antigene und durch eine Sensibilisierung gegen Bakterieneiweiß infolge gehäufter Infekte erklärt. Von vielen Autoren wird erwähnt, daß Vasolabile und Patienten, die an Urticaria leiden, besonders stark reagieren.

f) Vergleiche der IDR mit der KBR.

Zuletzt habe ich in allen untersuchten Fällen einen Vergleich der IDR mit der Komplementbindungsreaktion auf Gonorrhoe angestellt. In den 8 Fällen mit chronischer Gonorrhoe war die KBR 6 mal positiv und 2 mal zweifelhaft. Bei den drei frischen Gonorrhoefällen war sie nur einmal positiv, während die IDR in allen drei Fällen positiv ausfiel. In dem einen Fall (1) mit negativem Ausfall der KBR war die Infektion erst vor 2 Wochen erworben. Erfahrungsgemäß wird die KBR erst nach etwa 3 Wochen positiv, so daß ein Vergleich mit der IDR, die nach vielen Autoren schon nach 6 8 Tagen positiv werden soll, nicht gezogen werden kann.

Bei den 13 Frauen, deren Gonorrhoe abgelaufen war, war die KBR nur in einem Falle (49) positiv, in einem zweifelhaft. Die positive KBR trat bei einer Frau auf, die erst seit 5 Monaten aus der Behandlung entlassen worden

war. Die IDR war in diesen Fällen mit zum Teil schon sehr lange zurückliegender Infektion 6 mal positiv ausgefallen, obwohl keinerlei Hinweise für eine gonorrhoische Erkrankung mehr bestanden. Hieraus ist zu schließen, daß der IDR die von einigen Autoren zugeschriebene diagnostische Bedeutung nicht zukommt.

Bei den 32 Kontrollfällen fiel die KBR gleichzeitig mit der IDR 2mal positiv aus (7 und 23). Wir wollen zur Sicherheit deshalb von den insgesamt 10 positiv auf die IDR reagierenden Frauen 2 ausschalten, so daß also unter 30 Kontrollfällen 8 mit zum Teil stark positiver IDR verbleiben.

g) Beurteilung der Ergebnisse.

Von 11 Frauen mit positiver Gonorrhoe wiesen 2 eine negative IDR auf.

Von 13 Frauen mit früher durchgemachter, jetzt abstrichfreier Gonorrhoe zeigten 6 eine positive IDR.

Bei 30 Kontrollfällen fanden wir 8 mal eine positive Reaktion, ohne daß andere Anzeichen einer vorhandenen oder früher durchgemachten gonorrhoischen Erkrankung vorhanden waren.

8. Schlußsatz.

Auf Grund dieser Ergebnisse kann der IDR ein diagnostischer Wert nicht zuerkannt werden.

11 Gonorrhoe-Fälle.

I. Akute.

Fall	Infektion vor	Abstrich	KBR	IDR	Verlauf d. Gonorrhoe
1	2 Wochen	+	—	+	Bartholinitis
12	4 Wochen	+	—	+	unkompliziert
18	4 Wochen	+	+	+	unkompliziert

II. Chronische.

Fall	Infektion vor	Abstrich	KBR	IDR	Verlauf d. Gonorrhoe
48	3 Monaten	+	+	+	Adnexentzündung
47	5 Monaten	+	+	—	schwere Oophoritis
2	5 Monaten	+	+	++	Adnexentzündung
17	6 Monaten	+	+	—	unkompliziert
26	6 Monaten	+	+	+++	Adnexentzündung
42	6 Monaten	+	±	+	Bartholinitis
40	11 Monaten	+	±	+++	Pelveoperitonitis
29	2 Jahren	—	+	+	Entzündl. Adnextu-tumoren

13 Fälle abgelaufener Gonorrhoe.

Fall	Abschluß der Behandlung vor	Abstrich	KBR	IDR	Verlauf d. Gonorrhoe
43	2 Monaten	—	—	—	unkompliziert
49	5 Monaten	—	+	—	unkompliziert
34	1 Jahr	—	—	++	Pelveoperitonitis
39	3 Jahren	—	—	—	Adnexentzündung
37	5 Jahren	—	—	—	unkompliziert
25	8 Jahren	—	—	—	Oophoritis
16	9 Jahren	—	±	+	unkompliziert
3	10 Jahren	—	—	—	unkompliziert (Lues)
27	10 Jahren	—	—	—	unkompliziert
33	10 Jahren	—	—	—	unkompliziert
9	10 Jahren	—	—	—	Pelveoperitonitis Lues
5	10 Jahren	—	—	—	Adnexentzündung
41	28 Jahren	—	—	—	unkompliziert

32 Nichtgonorrhoiker.

Fall	Abstrich	KBR	IDR	Krankheit
4	–			Portioerosion, cervicaler Fluor
6				Adnextumor rechts
7				Colpitis
8				Vaginaler Fluor, Lungentuberkulose
10	–			Sterilität, hypoplastisches Genitale
11	–			Portioerosion, Cervicitis.
13	–			Pruritus vulvae.
14	–	–		Status nach Totalexstirpation, klimakterische Beschwerden
15	–	–		Descensus uteri.
19	–			Cervixriß, Cervicitis
20			–	Cholangiolitis, vaginaler Fluor.
21	–	–	–	Vaginitis.
22	–		–	Retroflexio uteri fixata.
23	–	–	–	Cervicaler Fluor bei Portioerosion
24	–	–	–	Portioerosion, Cervicitis, Fluor.
28	–	–		Retroflexio uteri.
30	–	–	–	Vaginaler Fluor, dekompensiertes Vitium cordis.
31	–	–	–	Metritis nach Intrauterinpessar.
32	–	–	–	Cervixpolyp
35		–		Senile Colpitis.
36		–	–	Portioerosion, cervicaler Fluor.
38	–	–		Portioerosion, cervicaler Fluor.
44	–	–	–	Pruritus vulvae senilis.
45	–	–	–	Cystocele, Prolaps.
46	–	–	–	Retrofixatio uteri.
50	–	–	–	Doppelseitige Adnextumoren.
51	–	–	–	Arthritis des rechten Handgelenks.
52	–	–	–	Klimakterische Beschwerden.
53	–	–		Cervicaler Fluor.
54	–	–	–	Doppelseitige Adnextumoren.
55	–	–	–	Cystitis.
56	–	–	–	Linksseitiger Adnextumor

Literatur.

Benoist, F.: L'Allergie gonococcique, Annales de Méd. Juli 1930.

Bernucci, F.: Allergia della cute ad antigeni gonoccoici e della ulceri veneree. Giorn. ital. di dermatol. e sifilol. Bd. 68, H. II 1927. Ref. Zbl. f. Haut- u. Geschl.-Kr. Bd. 25, S. 151.

Bertrand, A.: Le problème du gonococque. Un méd. Canada 62. 226. Ref. Zbl. f. Ht. u. Geschlkr. 45. S. 406.

Borü u. Scherischorina: Diagnostik der Gonorrhoe mittels intrakutaner Gonococceninjektion. Rev. de Microbiol. et D'épidémi. Bd. 4. I 1925. Ref. Zbl. f. Ht. u. Geschlkr. Bd. 17. S. 917.

Brandweiner: Diagnostische Verwertbarkeit von Cuti- und Stichreaktionen mit Gonococcenvakzin. Derm. Wschr. Bd. 58. S. 1914.

Bruck, C.: Ueber spezifische Behandlung gonorrhoischer Prozesse. Dtsch. Med. Wschr. 1909, I. 470.

Buschke u. *Joseph:* Zur Frage der Spezifität allergischer Hautreaktionen und ihre Beeinflussung durch Jod. Med. Klinik 1929. Nr. 34, 1312.

Casper, W.: Spezifiche Cuti-Reaktionen an Gonorrhoikern mit spezifischen eiweißfreien Substanzen aus Gonococcen. Klin. Wschr. 1930 S. 2154.

Cherry u. *di Palma:* The diagnosis of chronic genital gonorrhea in the femal, with reference to cutaneous and complement fixation tests. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 76. Nr. 23. 1921. S. 1572.

Cook u. *Stafford:* A study of the gonococcal infektions. Journ. of infect. dis. Bd. 28, Nr. 6, 1921. S. 561.

Decastro: Beitrag zur Bestimmung des diagnostischen Wertes der Antigonococcenvakzine. Gaz. intern. di Med. e chir. 1914 Nr. 10. Ref. Derm. Wschr. 1915 Nr. 31. S. 762.

Demonchy et *Benoist:* Recherches sur la cutireaktion a la toxine gonococcique dans la blennorragie. Bull. Soc. méd. Hop. Paris 44, 1928. S. 1608.

Doerr, R.: Ueber Allergie und allergische Hauterkrankungen. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 151. S. 7.

Domainski, A.: Valeur diagnostique des intradermo-réaktions aux vaccins antigonococciques. Ann. Mal. Vénér. 29. Ref. Zbl. f. Ht. u. Geschlkr. Bd. 48. S. 80.

Dwitriew: Die Hautreaktion beim Tripper. Wratschebnaja Gas. 1913. S. 478. Ref. Derm. Wschr. 1914. S. 558.

Eising: Gonococcenvakzine zur Diagnose gonorrhoischer Infektionen. Med. record. 1912. Ref. Derm. Wschr. 1913, S. 64.

Engel, C. u. *Grundmann, H.:* Hautreaktionsprüfungen bei Gonorrhoe. Klin. Wschr. 1932, Nr. 36, S. 1526.

— Hautreaktionsprüfungen bei Gonorrhoe. Derm. Wschr. 96 Nr. 6, 1933, S. 194.

— Ueber Cutireaktionen mit Compligon bei Gonorrhoikern. Klin. Wschr. 1933, Nr. 28, S. 1102.

— Lokale Immunisationserscheinungen bei der Gonorrhoe-Cutireaktion. Klin. Wschr. 1933, Nr. 13.

— Lokale Immunisationserscheinungen bei der Gonorrhoe-Cutireaktion (2. Mitteilung). Derm. Wschr. 1933, S. 716.

Engel und *v. Pirquet:* Handbuch der Kindertuberkulose. 1930.

Finkelstein u. *Gerschun:* Zur Serologie der gonorrhoischen Erkrankungen. Berl. klin. Wschr. 1913, Nr. 39, S. 1817.

Frassi, L.: Beobachtungen über kindliche Gonorrhoe, über chirurgische Komplikationen und über Resultate der Vakzintherapie. Riv. di clin. pediatr. Bd. 19, S. 290. Ref. Zbl. f. Ht. u. Geschlkr. 1922 II Bd. 4, S. 526.

Fromme u. *Collmann:* Die diagnostische und therapeutische Bedeutung der Gonococcenvakzine bei der Gonorrhoe der Frau. Prakt. Ergebnisse d. Geburtsh. u. Gynäkol. 1912 IV, S. 110.

Fuchs, H.: Hautallergie bei Gonorrhoe. Arch. f. Derm. u. Syph. 1916, S. 331.

Gaté, J., Michel et *Naméi:* L'intradermoreaktion au vaccin antigonococcique. Sa valeur diagnostique. Bull. Soc. franc. Dermat. 40, S. 68. Ref. Zbl. f. Ht. u. Geschlkr. 45, S. 274.

Giorgis: Die Intradermoreaktion bei der Blennorrhoe. Gazz. osped. e clin. 1912, Nr .116. Ref. Derm. Wschr. 1913, S. 554.

Guggisberg: Die Frage der Vakzintherapie und Vakzindiagnose der Gonorrhoe. Münch. med. Wschr. 1912, S. 1208.

Herrold, Russel, Skinreactions with gonococcus filtrates. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 84, I., 1925, S. 361.

— Skinreactions with gonococcus toxine, Arch. of Pathol. and Laboratory Medicins. 1926, II. S. 627.

Irons: The treatment of gonococcus arthritis by injections of dead gonococci and the clinical reaction which follows the injections. Journ. of americ. med. assoc. 1908, S. 279.

— Cutaneous reactions in Gonorrhea. Journ. of americ. med. assoc. 1912 I, S. 931.

Jobst, P.: Ueber den diagnostischen Wert des intrakutanen Gonococcenvakzins. Orvosi, Hetilap. Jg. 71 Nr. 45, S. 1299, 1927. Zbl. f. Ht. u. Geschlkr. 1928 II. Nr. 26, S. 419.

Karyschewa u. *Velentei:* Die Bedeutung der intrakutanen Gonotoxinreaktion nach Herrold bei weiblicher Gonorrhoe. Arch. f. Derm. u. Syph. 157, 1929, S. 72.

Köhler, H.: Gonorrhoediagnose durch intrakutane Arthigoninjektion. Dtsch. med. Wschr. 1925, II. S. 1368.

Köhler, R.: Vakzindiagnostik und Therapie bei gonorrhoischen Affektionen. Wien. klin. Wschr. 1911, Nr. 45, S. 1564.

Lanteri: Le prove biologiche nella infezione gonociccica. Arch. ital. di dermatol., sifilogr. et venerol. Bd. 2, H. 3, 1927, Ref. Zbl. f. Ht. u. Geschlkr. Bd. 24, 1927, S. 702.

Läpple, H.: Hautreaktionen mit Gonococcenvakzinen. Inaug.-Diss. Hautklinik. Köln. 1931.

Langer u. *Propper:* Die lokale Vakzination bei gonorrhoischen Erkrankungen. Dtsch. med. Wschr. 1932, S. 1837.

Lederer: Gonococcenvakzine als diagnostisches Hilfsmittel. Wien. med. Wschr. 1912, S. 2606.

Lejbfrejd, Sutkova u. *Tuchsnid:* Zur Frage der diagnostischen Bedeutung der intrakutanen Injektionen von Gonococcusfiltraten und Zentrifugaten für die Gonorrhoe. Russkij vestnik dermatologii. Bd. 5, Nr. 9, S. 173. Ref. Zbl. f. Ht. u. Geschlkr. 1928 III. Nr. 27, S. 712.

Lehner u. *Rajka:* Allergieerscheinungen der Haut. C. Marhold. Halle Verlag 1927.

Levine: Eine vergleichende Kritik der diagnostischen Methoden bei der Gonorrhoe. Venerol. Nr. 5, S. 40. Ref. Zbl. f. Ht. u. Geschl. Kr. 1929, V. S. 387.

Levine u. *Fink:* Ueber die diagnostische Bedeutung der intrakutanen Injektion von lebenden u. toten Gonococcenkulturen. Sovet. Vestn. Venerol. i. Dermat. I. Nr. 6. Ref. Zbl. f. Ht. u. Geschlkr. Nr. 42, S. 788.

— De L'importance diagnostique de l'intradermoréaction a la gonotoxin. Ann. Mal. vénér. 28. Ref. Zbl. f. Ht. u. Geschlkr. Bd. 47 S. 204.

Levine u. *Fink* und *Bykhovski:* Ueber den immunologischen Wert der Herrold'schen Reaktion. Ann. mal. vénér. 27. Ref. Zbl. f. Ht. u. Geschlkr. 43, S. 485.

London: Gonococcenvakzine als Diagnosticum. Americ. Journ. of Surg. 1912. Ref. Derm. Wschr. 1913, S. 1217.

Löwy, E.: Nachprüfung des Blenotest, einer Hautreaktion zum Nachweis gonorrhoischer Tiefenerkrankungen. Wien. Klin. Wschr. 1932, 44.

Mucci: Untersuchungen über den diagnostischen Wert der Intradermoreaktion bei der Gonorrhoe. Giorn. ital. di dermat. e sifil. Bd. 66. V. 1925 und Bd. 68. II. 1927. Ref. Zbl. f. Ht. u. Geschlkr. 19, S. 817 u. Bd. 25, 1928, S. 150.

Naméi, M.: Contribution a l'étude de la valeur diagnostique d. l'intradermoréaction au vaccin antigonociccique Lyon: Imprim. intersyndicale lyonnaise. 1932 S. 93. Ref. Zbl. f. Ht. u. Geschlkrh. 44, 1933 II S. 598.

Neisser: Zur Gonococcendiagnostik durch Cutireaktion. Berl. klin. Wschr. 1916, S. 765.

Neuer, J.: Eine Hautreaktion zum Nachweis gonorrhoischer Tiefenerkrankungen. Wien. klin. Wschr. 1932, S. 389.

Ornstein, F.: Beitrag zur Diagnose der Gonorrhoe mittels kutaner Impfung (Blenotestreaktion). Wien. klin. Wschr. 1932, Nr. 50.

Neuer u. *Ornstein:* Nachtrag zur Arbeit von Dr. Ornstein.

Ossipowa: Intradermalreaktion bei Gonorrhoe. Derm. Wschr. 1927, Bd. 85 S. 1059.

Ovcimikow u. *Sisov:* Ueber Intrakutanreaktionen bei Gonorrhoe. Venerol. dermatol. Jg. 1926, Nr. 6, S. 970. Ref. Zbl. f. Ht. u, Geschlkr. 1927, Nr. 23, S. 591.

Peters, P.: Beiträge zur biologischen Diagnose der Gonorrhoe. Arch. f. Derm. u. Syph. 131, 1921, S. 329.

Rajka, E.: Ueber allergische Hautreaktionen bei Gonorrhoe und ihre Beeinflussung durch Seren. Derm. Wschr. Bd. 85 1927, S. 1138.

Reiter: Verhandlung der dtsch. Gesellschaft f. Urologie. 1913, S. 97.

Sakaguchi u. *Watabiki:* Cutane Reaktion bei Gonorrhoekranken. Derm. Wschr. 1912, S. 717.

Schmitt, A.: Die spezifische Behandlung der Gonorrhoe. Med. Klin. 1913, Nr. 31 u. 32.

Sommer: Die biologische Diagnose der Gonorrhoe. Arch. f. Derm. u. Syph. 1913. Bd. 118, S. 583.

Strempell u. *Louis:* Ueber Intradermoreaktion bei Gonorrhoe. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 160, 1930 S. 291.

in der Stroth: Ueber Cutireaktionen mit Compligon bei Gonorrhoikern. Klin. Wschr. 1933, S. 710.

Scarpa, A.: Sur Valore diagnostico del vaccino gonococcičo nella blennoragia. Giorn. med. mil. 80. Ref. Zbl. f. Ht. u. Geschlkr, Nr, 43, 1933, S. 790.

Tovaru: Der Wert der intrakutanen Gonococcenreaktion für die Diagnose gonorrhoischer Gelenkerkrankungen. Spitalul, Jg. 46, Nr. 12, 1926. Ref. Zbl. f. Ht. u. Gschlkr. Bd. 24, S. 550. 1927,

Vohwinkel, K. H.: Zur Frage der Go-Cutireaktion. Arch. f. Derm. u. Syph. 169, II, 1933, S. 216.

Waldeyer, L.: Prüfung neuer Behandlungsmethoden bei der chronischen Gonorrhoe des Weibes. Dtsch. med. Wschr. 1933, Nr. 50, S. 1861.

Wolffenstein u. *Pieper:* Spezifische Gonorrhoebehandlung mit löslichem Gonotoxin. Klin. Wschr. 1931. Nr. 8. S. 354.

Ziemann, H.: Gonococcenvakzin als eventuelles diagnostisches Hilfsmittel. Berl. klin. Wschr. 1912, S. 1897.

Lebenslauf.

Als Sohn des Ministerialrates Heinrich Thomas und seiner Ehefrau Luise geb. Schwiering bin ich am 28. Februar 1911 in Berlin-Schöneberg geboren.

Von Ostern 1917 bis Ostern 1929 besuchte ich das Helmholtz-Realgymnasium in Schöneberg.

Nach bestandenem Abitur studierte ich vom Sommersemester 1929 ab Medizin an der Friedrich-Wilhelm-Universität in Berlin. Januar 1935 schloß ich mein Studium mit dem ärztl. Staatsexamen in Berlin ab.